

**Original-Titel:**

**Long-term oncologic outcomes after laparoscopic versus open resection for colorectal liver metastases – a randomized trial**

**Autoren:**

Aghayan DL, Kazaryan AM, Dagenborg, VJ, Røsok BI, Fagerland MW, Bjørnelv GMW, Kristiansen R, Flatmark K, Fretland ÅA, Edwin B and the OSLO-COMET Survival Study Collaboration; Ann Int Med 2020 DOI:10.7326/M20-4011

**Kommentar:**

Prof. Andreas Rink, Prof. Dr. Hauke Lang MA, FACS, Mainz, 17.02.2021

In den vergangenen Jahren wurden in verschiedenen Bereichen der onkologischen Viszeralchirurgie minimalinvasive (laparoskopische) Operationstechniken als Alternative zur offenen Chirurgie etabliert. Dabei zeichnet sich die laparoskopische Chirurgie durch geringere postoperative Schmerzen, eine Beschleunigung der Erholung nach der Operation, eine Verbesserung verschiedener Aspekte der postoperativen Lebensqualität sowie ein verkürztes Intervall zwischen Operation und postoperativer adjuvanter Chemotherapie aus. Einige Studien deuten auch auf eine geringere Kompromittierung des Immunsystems durch weniger invasive Operationstechniken hin. Bezüglich der onkologischen Langzeitergebnisse konnte für Tumoren des Dick- und Enddarms sowie des Magens und der Speiseröhre zumindest die Nichtunterlegenheit des minimal-invasiven Vorgehens nachgewiesen werden, wobei sich bei Untergruppen sogar onkologische Vorteile zeigten.

Bei der operativen Behandlung von Lebermetastasen ist die minimalinvasive Chirurgie bisher deutlich weniger untersucht. Lebermetastasen sind die häufigste Manifestation von Fernabsiedlungen kolorektaler Karzinome. Sie werden in 10-20% der Fälle zeitgleich mit der Diagnose des Primärtumors und in ähnlicher Häufigkeit im weiteren Verlauf der Tumorerkrankung diagnostiziert. Durch die vollständige Resektion von Lebermetastasen ist eine deutliche Prognoseverbesserung und in einem nicht geringen Prozentsatz sogar eine Heilung der Tumorerkrankung möglich. Potentiellen Vorteilen minimalinvasiver Operationstechniken, die bei der Leberresektion weitgehend den oben genannten Vorteilen der minimal-invasiven Chirurgie bei primären Tumorerkrankungen entsprechen, stehen verschiedene technische Schwierigkeiten gegenüber, die dafür verantwortlich sind, dass die Lernkurve der laparoskopischen Leberchirurgie relativ flach verläuft. Im Einzelnen zu nennen sind die oft schwierige Lokalisierbarkeit der Herde in der Leber, Probleme bei der Blutungskontrolle sowie das Fehlen der taktilen Wahrnehmung bei der Operation. Letzteres führt dazu, dass insbesondere Metastasen, die tief im Gewebe gelegen sind, intraoperativ unter Umständen sehr schwierig gefunden werden können – der Einsatz der laparoskopischen Sonographie ist hierbei unverzichtbar. Zudem besteht auch der Nachteil, dass Metastasen, die der präoperativen Bildgebung entgangen sind, jedoch mittels manueller Palpation zu detektieren wären, nicht erkannt und somit in situ belassen werden. Auch hier kommt dem laparoskopischen Ultraschall überragende Bedeutung zu.

Während für die Anwendung minimalinvasiver Operationstechniken zur Behandlung primärer Dick- und Enddarmtumoren mehr als ein Dutzend kontrollierter Studien vorliegt, sind randomisierte Studien zur laparoskopischen Leberresektion rar. Die oben genannte Publikation stellt die aktuellste Veröffentlichung aus der OSLO-COMET-Studie dar, einer der zwei durchgeführten randomisierten Studien zu dieser Thematik. Methodisch handelt es sich um eine unizentrische, randomisierte Studie, deren primäres Zielkriterium das Auftreten postoperativer Komplikationen war. Es wurden insgesamt

280 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen eingeschlossen, die mittels Parenchym sparenden, atypischen (auch multiplen atypischen) Resektionen oder Segmentresektionen von weniger als 3 benachbarten Lebersegmenten entfernt werden konnten. Formale Hemihepatektomien, die Notwendigkeit von Gefäß- oder Gallengangs-Rekonstruktionen oder auch die Kombination von Resektionen mit lokal-ablativen Verfahren waren ein Ausschlusskriterium.

Die Ergebnisse bezüglich des primären Zielkriteriums wurden bereits vor drei Jahren publiziert: die Komplikationsrate nach laparoskopischer Chirurgie war mit 19 % signifikant niedriger als nach offener Chirurgie (31%,  $p=0,021$ ) (1). Zudem war die postoperative Liegedauer mit 53 versus 96 Stunden nach minimalinvasiver Chirurgie signifikant kürzer als nach offener ( $p=0.001$ ). In einer weiteren Publikation konnte gezeigt werden, dass auch die Lebensqualität bis vier Monate nach laparoskopischer Operation besser war als nach offener (2). In einer dritten Publikation wurden zudem Hinweise auf eine geringere Reaktion des Immunsystems bei Anwendung einer minimalinvasiven Operationstechnik präsentiert (3).

In der aktuellen Publikation werden jetzt die onkologischen Langzeitdaten dargestellt, die nur als sekundäres Zielkriterium in der Studie untersucht wurden. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 70 Monaten zeigt sich weder ein Unterschied im Gesamtüberleben nach 5 Jahren (54% laparoskopisch vs. 55% offen) noch hinsichtlich des tumorfreien Überlebens (30% laparoskopisch vs. 36% offen). Die Autoren folgern, dass keine signifikanten Unterschiede bezüglich des onkologischen Langzeitüberlebens in der Studie feststellbar sind, weisen aber einschränkend darauf hin, dass aufgrund des Stichprobenumfangs und der für dieses Zielkriterium fehlenden Fallzahlkalkulation Unterschiede von weniger als 10% nicht statistisch detektierbar waren und deshalb zur Klärung dieser Frage weitere Studien notwendig sind.

### **Kommentar**

Die Arbeitsgruppe an der Universitätsklinik in Oslo präsentiert die Langzeitergebnisse einer randomisierten Studie zum Vergleich von laparoskopischer und offener Resektion kolorektaler Lebermetastasen. Dabei muss zunächst einmal festgehalten werden, dass die Studie mit einem Gesamtüberleben von deutlich über 50% nach 5 Jahren in beiden Gruppen in beeindruckender Weise die Verbesserung der Prognose von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen durch ein kombiniertes operatives und medikamentöses Vorgehen unterstreicht. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass es sich um ein selektiertes Gesamtkollektiv mit relativ gut resektablen Metastasen und vergleichsweise gesunden Patienten handelt. Für mehr als 60% der eingeschlossenen Patienten lag der ASA-Score (American Society of Anaesthesiologists Classification)  $<3$  und für mehr als 80% war der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Score 0. Weiter ist bei der Interpretation der Daten zu berücksichtigen, dass die Studie unizentrisch in einem Zentrum mit sehr hoher Fallzahl von jährlich 200-300 Leberresektion und ausgesprochen großer Erfahrung in der minimalinvasiven Leberchirurgie durchgeführt wurde. Alle 280 Patienten wurden innerhalb eines Zeitraums von nur vier Jahren in dieser einen Klinik rekrutiert. Die beeindruckend kurze postoperative Liegedauer im behandelnden Zentrum von nur vier Tagen nach offener und 2 ½ Tagen nach laparoskopischer Chirurgie erklärt sich zum Teil durch das relativ gesunde Patientenkollektiv, jedoch auch durch die Anwendung von Konzepten zur Beschleunigten Erholung nach Operationen (ERAS) und nicht zuletzt durch die Tatsache, dass ein Teil der Patienten frühzeitig in die zuweisende Klinik zurückverlegt wurde.

Während das Gesamtüberleben mit 54% vs. 55% nahezu identisch ist, findet sich für das tumorfreie Überleben mit 30% versus 36% immerhin ein 6%iger Unterschied zugunsten der offenen Chirurgie. Dieser war aufgrund des Stichprobenumfangs zwar nicht signifikant, könnte aber auf ein etwas höheres Risiko für Rezidive nach laparoskopischem Vorgehen hindeuten. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass in der laparoskopischen Gruppe mit 18% doppelt so viele Rezidiv-Resektionen vorgenommen wurden wie in der offen chirurgischen Gruppe (9%). Letztlich bleibt die Frage der onkologischen Äquivalenz von laparoskopischer und offener Metastasen Chirurgie damit jedoch unklar.

Neben der OSLO-COMET-Studie existiert nur eine weitere kontrollierte Studie zu dieser Fragestellung, deren Ergebnisse bereits vor knapp zwei Jahren publiziert wurden. In der spanischen LapOpHuva-Studie wurden über einen Zeitraum von 11 Jahren 193 Patienten eingeschlossen (4). Auch hier zeigte sich eine signifikant geringere Morbidität nach laparoskopischer Chirurgie bei kürzerer postoperativer Liegedauer. Die Rate an schwerwiegenden Komplikationen war allerdings in beiden Gruppen identisch. Die onkologischen Langzeitdaten zeigten auch hier keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Zusammenfassend liefert die vorliegende, abschließende Publikation aus der OSLO-COMET-Studie zwar deutliche Hinweise für die Nichtunterlegenheit der laparoskopischen Operationstechnik in Bezug auf das onkologische Langzeitergebnis, aufgrund des begrenzten Stichprobenumfangs hierfür aber keinen Beweis. Dieser muss in weiteren Studien erbracht werden.

## Literatur

1. Fretland AA, Dagenborg VJ, Bjornelv GMW, Kazaryan AM, Kristiansen R, Fagerland MW, et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2018;267(2):199-207.
2. Fretland AA, Dagenborg VJ, Waaler Bjornelv GM, Aghayan DL, Kazaryan AM, Barkhatov L, et al. Quality of life from a randomized trial of laparoscopic or open liver resection for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2019;106(10):1372-80.
3. Fretland AA, Sokolov A, Postriganova N, Kazaryan AM, Pischke SE, Nilsson PH, et al. Inflammatory Response After Laparoscopic Versus Open Resection of Colorectal Liver Metastases: Data From the Oslo-CoMet Trial. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(42):e1786.
4. Robles-Campos R, Lopez-Lopez V, Brusadin R, Lopez-Conesa A, Gil-Vazquez PJ, Navarro-Barrios A, et al. Open versus minimally invasive liver surgery for colorectal liver metastases (LapOpHuva): a prospective randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2019;33(12):3926-36.